

Query/Command : LI MAXL

1/1 DWPI - ©Thomson Derwent - image

AN - 1992-136751 [17]

XA - C1992-063513

TI - Phthalide derivs. useful as pharmaceuticals - having prostaglandin F2alpha inhibiting action

DC - B02

PA - (TSUR) TSUMURA & CO

NP - 1

NC - 1

PN - JP04077480 A 19920311 DW1992-17 25p *

AP: 1990JP-0189436 19900719

PR - 1990JP-0189436 19900719

IC - A61K-031/34 A61K-035/78 C07D-307/88

AB - JP4077480 A

Phthalide derivs. of formula (I) are new, where R1, R2, R3 = methoxy, OH or H. Also claimed are phthalide derivs. of formula (II) where R4 and R5 = methoxyl or OH; and phthalide derivs. of formula (III), where R6 and R7 = methoxyl or OH.

USE - Novel phthalide derivs. (I), (II) and (III) have excellent prostaglandin F2a-inhibiting action and are useful as pharmaceuticals or intermediates for the prodn. of pharmaceuticals.

In an example of their prepn., 3-(1-Hydroxybutyl)-6,7-dimethoxy phthalide (10.0g) was put into a 500ml eggplant-type flask equipped with reflux cooler. The flask was purged with Ar, anhydrous benzene (30ml) and anhydrous pyridine (7.6ml) were added to the flask to dissolve, methane sulphonylchloride (5.8ml) was then added to the mixt. and the mixt. was heated and refluxed for an hr.. The reaction liquor was poured into ice water. The mixt. was extracted with ether (200ml) twice and the ether layer was washed with 5% HCl and a NaCl satd. aq. soln. once, then dried (over anhydrous MgSO₄). Solvent was distilled off under reduced pressure to give 3-(1-methanesulphonyl-oxybutyl) -6,7-dimethoxyphthalide as a yellow oily substance which was dissolved in anhydrous benzene (100ml). DBU (8.4ml) was added and resultant mixt. was heated and refluxed for an hr.. The reaction liquor was poured into ice-cooled 2% HCl (200ml) and extracted with ether twice (200ml x 2). The ether layer was washed with H₂O and NaCl satd. aq. soln. once, then dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was distilled off under reduced pressure to give a yellow oily substance which was sepd. and purified by flash column chromatography. A colourless amorphous substance (3.75g, 40% yield) was obt. from the first eluate and a colourless oily substance (2.1g, 22% yield) was obt. from the second eluate (2500-3900ml).

Those substances were determined to be (2)-3-butylidene-6,7-dimethoxyphthalide and (E)-3-butylidene-6,7-dimethoxy phthalide. .D

MC - CPI: B06-A02 B12-G01

UP - 1992-17

Search statement 4

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1/1 FAMPAT - ©QUESTEL-ORBIT - image

FAN - 20042770450360

PN - JP4077480 A 19920311 [JP04077480]
STG: Doc. Laid open to publ. Inspec.
AP : 1990JP-0189436 19900719

TI - PHTHALIDE DERIVATIVE

PA - TSUMURA & CO

PA0 - (A) TSUMURA & CO

IN - OGAWA YOSHIMITSU; HOSAKA KUNIO; KUBOTA KIYOSHI; CHIN
MASAO

PR - 1990JP-0189436 19900719

IC - A61K-031/34 A61K-035/78 C07D-307/88

AB - (JP04077480)
NEW MATERIAL:A compound expressed by formula I(R₁ to R₃ are methoxyl, OH or H).

EXAMPLE: (Z)-3-Butylidene-6,7-dimethoxyphthalide.

USE: A prostaglandin F_{2α} inhibitor.

PREPARATION: Commercially available 2,3-dimethoxybenzoic acid, etc., are chloromethylated, etc., to provide a compound expressed by formula II (R₈ is methoxymethoxyl, methoxyl or H), which is then converted into the objective compound expressed by formula I. Compounds expressed by formula III (R₄ and R₅ are methoxyl or OH) and formula IV (R₅ and R₆ are methoxyl or OH) are cited as the phthalide derivative obtained by the aforementioned method.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

UP - 2000-08

Search statement 6

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平4-77480

⑬ Int. Cl.⁵
 C 07 D 307/88
 A 61 K 31/34
 35/78

識別記号 庁内整理番号
 AAC 7729-4C
 AAS 7252-4C
 AEL 7252-4C
 ACB N 7180-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)3月11日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全25頁)

⑮ 発明の名称 フタリド誘導体

⑯ 特 願 平2-189436
 ⑰ 出 願 平2(1990)7月19日

⑱ 発 明 者 小 川 義 光 沢城県稻敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内
 ⑲ 発 明 者 穂 坂 邦 男 沢城県稻敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内
 ⑳ 発 明 者 久 保 田 淳 沢城県稻敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内
 ㉑ 発 明 者 陳 政 雄 沢城県稻敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内
 ㉒ 出 願 人 株 式 会 社 ツ ム ラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

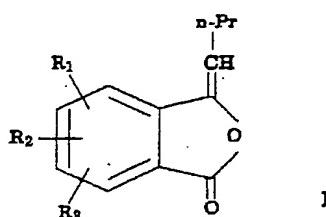
明 細 書

1.発明の名称

フタリド誘導体

2.特許請求の範囲

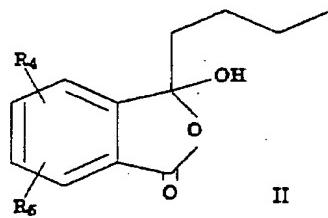
(1)下記式I



(式中R₁、R₂およびR₃は、メトキシル基、水酸基または水素原子を示す。)

で表されるフタリド誘導体。

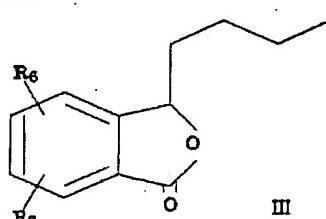
(2)下記式II



(式中R₄およびR₅は、メトキシル基または水酸基を示す。)

で表されるフタリド誘導体。

(3)下記式III



(式中R₆およびR₇は、メトキシル基または水酸基を示す。)

で表されるフタリド誘導体。

3.発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、医薬品として有用な新規なフタリド誘導体に関するものである。

[従来の技術および課題]

セリ科の植物センキュウ(Cnidium officinale MAKINO)の根茎である川芎(Cnidii Rhizoma)は、中枢抑制作用、筋弛緩作用、抗血栓作用等が知られており、漢方薬である当帰芍藥散、温経湯、温清飲、葛根湯加川芎辛夷等に配剤されている漢薬である。

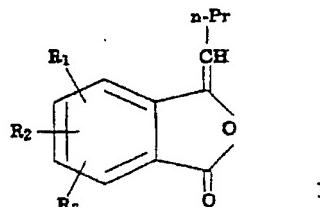
又、この川芎には、種々のフタリドが含まれているが、それら川芎由来のフタリドには、不安定なもののが多いため、より安定で、医薬品として有用なフタリドの合成が望まれていた。

[課題を解決するための手段]

本発明者等は、川芎に含まれる成分の一つであるフタリドに注目し、鋭意研究を重ねた結果、ブロスタグラニンF_{2α}阻害作用を有するフタリド

誘導体の合成に成功し、本発明を完成するに至った。

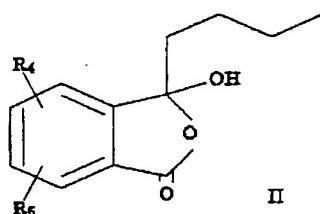
すなわち本発明は、下記式 I



(式中R₁、R₂およびR₃は、メトキシル基、水酸基または水素原子を示す。)

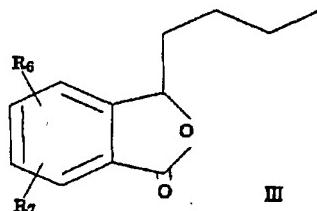
で表されるフタリド誘導体、

下記式 II



(式中R₄およびR₆は、メトキシル基または水酸基を示す。)

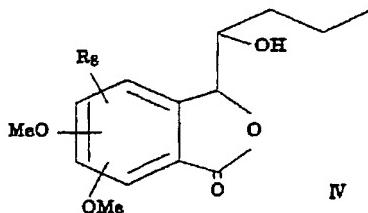
で表されるフタリド誘導体および下記式 III



(式中R₆およびR₇は、メトキシル基または水酸基を示す。)

で表されるフタリド誘導体である。

上記式 I、II および III の化合物の原料となる下記式 IV



(式中R₈は、メトキシメトキシル基、メトキシル基または水素原子を示す。)

で表される化合物は、市販の2,3-ジメトキシ安息香酸、2,5-ジメトキシ安息香酸、3,4-ジメトキシ安息香酸等の安息香酸類をクロルメチル化することと、市販の3,5-ジメトキシ安息香酸等の安息香酸類をオキサゾリン体に変換した後、オルト-リチエーションし、ホルムアルデヒド類と反応させた後、オキサゾリンを加水分解すること、市販の3,5-ジメトキシベンジルアルコール等のベンジルアルコール類をリチエーションした後、二酸化炭素と反応させることにより得られるそれぞれのフ

タリドを、塩基およびルイス酸存在下、*n*-ブチルアルデヒドとカップリングさせることにより得ることができる。

クロロメチル化には、ホルムアルデヒド類の存在下、塩酸、硫酸等の鉱酸が用いられ、反応温度としては、室温から70°C程度に加熱することが好ましい。

オキサゾリン体とアルコール類のリチエーションに使用する塩基の具体例としては、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が挙げられる。溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類や*n*-ヘキサン等の炭化水素類が挙げられ、反応温度としては、-45°Cから溶媒の沸点程度が適当であるが、必要に応じてキレート剤としてテトラメチルエチレンジアミンを加えることが好ましい。

ホルムアルデヒド類としては、パラホルムアルデヒド、ジメトキシメタン等が挙げられる。

具体例1-①

還流冷却器を付した300mLナス型フラスコに2,3-ジメトキシ安息香酸10.0g、35%塩酸100mLおよびジメトキシメタン5.4mLを入れ、攪拌下、外温(70~80°C)で8時間加熱した。この反応液を室温に戻し、クロロホルム抽出2回(200mL×2)、クロロホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液100mLおよび飽和食塩水でそれぞれ1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、セライト滤過、減圧留去し、白色固体を得た。これを酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶し、6,7-ジメトキシフタリド3.46gを白色粉状晶として得た。

6,7-ジメトキシフタリド

融点: 103~104°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

3012, 2948, 2840, 1752, 1596, 1498, 1458,
1372, 1312, 1268, 1224, 1164, 1108, 1054,
1034, 1008, 960, 880, 814, 788, 708

オキサゾリンの加水分解は、好ましくは前の反応に用いたホルムアルデヒド等を除去してから、酸を加えて加水分解するのが良い。酸の具体例としては、塩酸、硫酸等の鉱酸が挙げられ、使用する溶媒としては、水またはアルコール類またはその混合溶媒が適当である。反応温度は、室温から使用する溶媒の沸点まで加熱して反応させるのが好ましい。

カップリングに用いられる塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド等のリチウム化剤や水素化ナトリウム、ナトリウムアミド等のナトリウム化剤が挙げられ、ルイス酸としては、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化スズ等が挙げられる。溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類が挙げられ、反応温度としては、-45°Cから室温程度が適当である。

式IVの化合物は、具体的には以下のようにして得ることができる。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl₃):

3.92(3H, s), 4.11(3H, s), 5.20(2H, s),

7.08(1H, d, J=8.3Hz),

7.24(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

194(M⁺, 95), 176(65), 165(100, M-CHO),

147(72), 135(15), 122(32), 107(16), 90(17),

77(32)

具体例1-②

セプタムラバーを付した500mL二頭フラスコにジイソプロピルアミン7.2mLを入れ、アルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン90mLを加え溶解させた後、-10°Cで1.6M *n*-ブチルリチウム36mLを加え、-10°Cで30分間攪拌した。さらにこの反応液に-40°Cで具体例1-①で得た6,7-ジメトキシフタリド10.0gのテトラヒドロフラン150mL懸濁液を約5分間で加え、-40°Cで1時間攪拌した後、-40°Cで塩化亜鉛(細かく碎いた後、攪拌、減圧下、加熱し

て乾燥する)8.42gのテトラヒドロフラン80ml溶液を加え、-40℃で30分間攪拌した。さらにこの反応液に-40℃でn-ブチルアルデヒド6.8mlのテトラヒドロフラン20ml溶液を加え、-40℃で1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷冷した5%塩酸200mlにあけ、エーテル抽出2回(300ml×2)、エーテル層を飽和食塩水で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×20、約300g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=80ml)で分離精製し、溶出分画(960~1600ml)から、上記式IVで表される3-(1-ヒドロキシブチル)-6,7-ジメトキシフタリド10.67g(収率77.8%)を無色油状物として得た。

3-(1-ヒドロキシブチル)-6,7-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3464(OH), 2956, 2872, 1758(C=O), 1598,

ゼン30mlを入れ、氷冷下、塩化チオニル39.5mlを加え、室温で30分攪拌した後、1時間加熱還流した。この反応混合物から過剰の塩化チオニルおよびベンゼンを常圧で留去した後、残渣を減圧留去(157~158℃ / 16mmHg)し、ベンゾイルクロリド体を無色油状物(31.7g, 収率87.3%)として得た。次に滴下ロートを付した500mlナス型フラスコに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール28.1gを入れ、無水塩化メチレン120mlに溶解させた後、氷冷下、先のベンゾイルクロリド体31.7gの無水塩化メチレン50ml溶液を30分間で滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。この反応液に水100mlを加えた後、クロロホルム抽出2回(250ml×2)、クロロホルム層を1規定塩酸で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、減圧留去、アミド体を無色油状物として得た。このアミド体に氷冷下、塩化チオニル34mlを加え、室温で2時間攪拌した。この反応液に無水エーテル500mlを加え、結晶化させ、その上澄み液だけ除去した後、20%水酸化ナトリウムで塩基性とし、クロロホルム抽出2回(200ml×2)、クロ

1502, 1462, 1424, 1272, 1120, 1036

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz):(δ ppm in CDCl₃):

0.94 and 0.97(3H, t, J=6.8Hz and

t, J=6.8Hz),

1.30~1.80(4H, m),

1.30~1.80(1H, br, D₂O exchang.),

3.80~4.00(1H, m), 3.91(3H, s),

4.10 and 4.11(3H, s and s),

5.20 and 5.26(1H, d, J=0.9Hz and

d, J=4.9Hz),

7.10~7.30(2H, m)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

266(M⁺, 6), 194(100, M-CH₃CH₂CH₂CHO),179(62, 194-CH₃), 166(6, 194-CO), 150(5),

122(6), 107(4), 77(7)

具体例2-①

塩化カルシウム管を付した500mlナス型プラスコに3,5-ジメトキシ安息香酸33.0gおよび無水ベン

ロホルム層を水で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、減圧留去し、白色固体を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、2-(3,5-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾリンを無色針状晶29.9g(収率70.3%)として得た。

2-(3,5-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾリン

融点: 63~65℃

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2964, 2936, 2896, 1646, 1600, 1476, 1460,

1422, 1358, 1314, 1264, 1204, 1154, 1066,

1038, 978, 922, 860, 826, 786, 724, 668, 622,

544, 444

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz):(δ ppm in CDCl₃):

1.38(3H, s), 3.82(6H, s), 4.11(2H, s),

6.56(1H, dd, J=2.4, 2.4Hz),

7.09(2H, d, J=2.4Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

235(M⁺, 41), 220(100, M-CH₃), 205(22),
192(45), 164(49)

具体例2-②

セブタムラバーを付した300ml二頸フラスコに
具体例2-①で得た2-(3,5-ジメトキシフェニル)-4,4-
ジメチルオキサゾリン11.0gを入れアルゴン置換
し、無水テトラヒドロフラン90mlを加え溶解させ
た後、-50°Cで1.6M n-ブチルリチウム35mlを約5
分間で加え、-50°Cで2時間攪拌した。さらにこの
反応液に、-50°Cでバラホルムアルデヒド4.2gを
加えた後、-50°Cで1時間攪拌し、室温で終夜攪拌
した。この反応液を氷水にあけ、エーテル抽出2
回(200ml × 2)、エーテル層を水で1回洗浄、乾燥
(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油
状物を得た。次いでこの油状物に2規定塩酸360ml
を加え、外温(100°C)で80分間加熱攪拌した。冷却
後、この反応液をエーテル抽出2回(300ml × 2)、
エーテル層を5%水酸化ナトリウムおよび水でそ

具体例2-③

セブタムラバーを付した100ml二頸フラスコに
ジイソプロピルアミン0.65mlを入れ、アルゴン置
換し、無水テトラヒドロフラン8mlを加え溶解させ
た後、-10°Cで1.6M n-ブチルリチウム3.2mlを
加え、-10°Cで30分間攪拌した。さらにこの反応
液に-40°Cで具体例2-②で得た4,6-ジメトキシフタ
リド900mgのテトラヒドロフラン14ml懸濁液を約
5分間で加え、-40°Cで1時間攪拌した後、-40°Cで
塩化亜鉛(細かく碎いた後、攪拌、減圧下、加熱
して乾燥する)760mgのテトラヒドロフラン7ml溶
液を加え、-40°Cで30分間攪拌した。さらにこの
反応液に-40°Cでn-ブチルアルデヒド0.6mlのテト
ラヒドロフラン1ml溶液を加え、-40°Cで1時間攪
拌した後、室温で2時間攪拌した。この反応液を
氷冷した5%塩酸100mlにあけ、エーテル抽出2回
(100ml × 2)、エーテル層を飽和食塩水で1回洗
浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去
し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラム
クロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッ

れぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を
減圧留去し、黄色固体を得た。これを酢酸エチル
-n-ヘキサンから再結晶し、4,6-ジメトキシフタリ
ドを無色針状晶1.9gとして得た。

4,6-ジメトキシフタリド

融点: 174~175°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3088, 3004, 2948, 2840, 1754, 1616, 1504,
1454, 1338, 1244, 1160, 1110, 1038, 996, 944,
846, 772, 506

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃):

3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 5.21(2H, s),
6.68(1H, d, J=2.0Hz), 6.93(1H, d, J=2.0Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

194(M⁺, 56), 165(100, M-CHO),
137(28, 165-CH₂O), 122(17), 107(12),
92(5), 77(19)

シユ、φ4.5×20、約160g; 溶出液、酢酸エチル-n-
ヘキサン=1:1、圧力0.2kg/cm²、1フラクション
=100ml)で分離精製し、溶出分画(400~500ml)
から、上記式IVで表される3-(1-ヒドロキシブチ
ル)-4,6-ジメトキシフタリド720mgを無色油状物と
して得た。

3-(1-ヒドロキシブチル)-4,6-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3464(OH), 2960, 2872, 1758(C=O), 1628,
1504, 1458, 1434, 1332, 1228, 1204, 1156,
1122, 1040, 976, 936, 846, 774

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃):

0.87 and 0.97(3H, t, J=7.0Hz and t,
J=7.0Hz), 1.10~1.70(4H, m),
2.47(1H, br, D₂O exchang.),
3.80~4.20(1H, m),
3.86 and 3.87(3H, s and s), 3.89(3H, s),
5.43 and 5.50(1H, d, J=1.7Hz and d,

特開平4-77480(6)

$J = 4.6\text{Hz}$,
6.70 and 6.94(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$ and d, 2.0Hz)
マススペクトル EI-MS m/z(%):
266(M⁺, 2), 194(100, M-CH₃CH₂CH₂CHO),
179(5, 194-CH₃), 165(13), 149(19), 135(4),
121(5), 77(5)

具体例3-①

セブタムラバーを付した500ml二頭フラスコに3,5-ジメトキシベンジルアルコール(粉末状にしたもの)20.0gを入れアルゴン置換し、無水n-ヘキサン250mlを加え、懸濁させた後、冰冷下、1.6M n-ブチルリチウム156mlを約5分間で加え、冰冷下2.5時間激しく攪拌した。この反応液をn-ヘキサンで表面を覆った大過剰のドライアイスの中にあけ、室温になるまで放置した。この反応液に水250mlを加え、エーテル洗浄3回(100ml×3、原料を除去)、水層に冰冷下5%塩酸200mlを加え、酸性にして10分間攪拌した後、クロロホルム抽出2回(300ml×2)、クロロホルム層を5%水酸化ナトリ

ウム100mlおよび水で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、減圧留去し、白色固体を得た。これを酢酸エチルから再結晶し、5,7-ジメトキシフタリド7.2g(収率31.1%)を無色鱗片状晶として得た。

5,7-ジメトキシフタリド

融点: 153~156°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

3108, 3012, 2976, 2944, 2840, 1748, 1606,
1498, 1470, 1454, 1426, 1344, 1224, 1198,
1160, 1092, 1050, 1030, 1006, 838, 778, 686,
556, 450

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl₃):
8.89(3H, s), 8.96(3H, s), 5.17(2H, s),
6.43(1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 6.48(1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

194(M⁺, 63), 176(54), 165(40, M-CHO),
148(100), 135(29), 120(14), 107(12),
92(8), 77(16)

具体例3-②

セブタムラバーを付した500ml二頭フラスコにジイソプロピルアミン4.7mlを入れ、アルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン50mlを加え溶解させた後、-10°Cで1.6M n-ブチルリチウム23mlを加え、-10°Cで30分間攪拌した。さらにこの反応液に-40°Cで具体例3-①で得た5,7-ジメトキシフタリド6.5gのテトラヒドロフラン130ml懸濁液を約5分間で加え、-40°Cで1時間攪拌した後、-40°Cで塩化亜鉛(細かく碎いた後、攪拌、減圧下、加熱して乾燥する)5.5gのテトラヒドロフラン50ml溶液を加え、-40°Cで30分間攪拌した。さらにこの反応液に-40°Cでn-ブチルアルデヒド4.4mlのテトラヒドロフラン10ml溶液を加え、-40°Cで10分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。この反応液を冰冷した5%塩酸150mlにあけ、エーテル抽出2回(300ml×2)、エーテル層を飽和食塩水で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラム

クロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×20、約300g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=100ml)で分離精製し、溶出分画(2400~5000ml)から、上記式IVで表される3-(1-ヒドロキシブチル)-5,7-ジメトキシフタリド7.39g(収率82.9%)を無色油状物として得た。

3-(1-ヒドロキシブチル)-5,7-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

3464(OH), 1758(C=O)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl₃):
0.93 and 0.97(3H, t, $J = 6.8\text{Hz}$ and t,
 $J = 6.8\text{Hz}$),
1.20~1.75(4H, m),
1.90~2.00(1H, br, D₂O exchang.),
3.0~4.00(1H, m), 3.90(3H, s), 3.95(3H, s),
5.17 and 5.24(1H, d, $J = 0.7\text{Hz}$ and d,
 $J = 5.1\text{Hz}$), 6.45(1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$),

6.52 and 6.58(1H, d, J=1.7Hz and d,
J=1.7Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

266(M⁺,3), 194(100, M-CH₃CH₂CH₂CHO),
179(7, 194-CH₃), 166(11, 194-CO), 148(14),
120(5), 107(4), 77(7)

具体例4-①

逐流冷却器を付した1000ml ナス型フラスコに
2,5-ジメトキシ安息香酸40.0g、35%塩酸400ml お
よびジメトキシメタン29mlを入れ、攪拌下、外温
(70~80°C)で3時間加熱した。この反応液を室温に
戻し、クロロホルム抽出2回(200ml × 2)、クロロ
ホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液300ml およ
び飽和食塩水でそれぞれ1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸
マグネシウム)、セライト通過、減圧留去し、白
色固体を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンか
ら再結晶し、4,7-ジメトキシフタリド9.07g(收率
21.3%)を無色針状晶として得た。

せた後、-10°Cで1.6M n-ブチルリチウム32mlを加
え、-10°Cで30分間攪拌した。さらにこの反応液
に-40°Cで、具体例4-①で得た4,7-ジメトキシフタ
リド9.0gのテトラヒドロフラン150ml懸濁液を約5
分間で加え、-40°Cで1時間攪拌した後、-40°Cで塩
化亜鉛(細かく碎いた後、攪拌、減圧下、加熱し
て乾燥する)7.6gのテトラヒドロフラン70ml溶液
を加え、-40°Cで30分間攪拌した。さらにこの反
応液に-40°Cでn-ブチルアルデヒド6.2mlのテトラ
ヒドロフラン15ml溶液を加え、-40°Cで1時間攪拌
した後、室温で2時間攪拌した。この反応液を冰
冷した5%塩酸200mlにあけ、エーテル抽出2回
(300ml × 2)、エーテル層を飽和食塩水で1回洗
浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去
し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラム
クロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッ
シュ、φ6.5×20、約300g; 溶出液、
酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、圧力0.2kg/cm²、1
フラクション=100ml)で分離精製し、溶出分画
(1900~3500ml)から、上記式IVで表される3-(1-ヒ

4,7-ジメトキシフタリド

融点: 174~175°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

3088, 3012, 2964, 2936, 2840, 1758, 1608,
1504, 1456, 1440, 1366, 1316, 1270, 1232,
1194, 1068, 1030, 1014, 824, 782, 738, 716,
694, 580, 470

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz):

(δ ppm in CDCl₃):
3.86(3H, s), 3.94(3H, s), 5.18(2H, s),
6.86(1H, d, J=8.8Hz), 7.05(1H, d, J=8.8Hz)
マススペクトル EI-MS m/z(%):
194(M⁺, 100), 176(27), 165(68, M-CHO),
148(91), 135(17), 120(19), 107(23), 93(14),
77(21)

具体例4-②

セプタムラバーを付した500ml二頭フラスコに
ジイソプロピルアミン6.5mlを入れ、アルゴン置
換し、無水テトラヒドロフラン80mlを加え溶解さ

ドロキシブチル)-4,7-ジメトキシフタリド8.98g(收
率72.8%)を無色油状物として得た。

3-(1-ヒドロキシブチル)-4,7-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

3504, 3444(OH), 2956, 2868, 2844,
1754(C=O), 1608, 1504, 1444, 1272, 1234,
1082, 1046, 994, 824, 730, 712, 490

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz):

(δ ppm in CDCl₃):
0.86 and 0.96(3H, t, J=7.0Hz and t,
J=7.0Hz),
1.10~1.60(4H, m),
2.50~2.60(1H, br, D₂O exchang.),
3.80~4.20(1H, m), 3.88(3H, s),
3.94 and 3.95(3H, s and s),
5.41 and 5.49(1H, d, J=1.5 and d,
J=4.6Hz),
6.88 and 6.90(1H, d, J=8.8Hz and d,
8.8Hz), 7.08 and 7.10(1H, d, J=8.8Hz and d,

$J = 8.8\text{Hz}$

マススペクトル EI-MS m/z(%):

266(M⁺, 5), 194(100, M-CH₃CH₂CH₂CHO),
179(39, 194-CH₃), 165(8), 163(8), 149(7),
135(3), 120(4), 77(5)

具体例5-①

還流冷却器を付した200ml ナス型フラスコに3,4-ジメトキシ安息香酸5.0g、35%塩酸50ml、濃硫酸0.5ml およびジメトキシメタン2.9mlを入れ、攪拌下、外温(90~100°C)で7時間加熱した。この反応液を室温に戻し、クロロホルム抽出2回(150ml × 2)、クロロホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液100ml および飽和食塩水でそれぞれ1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、セライト滤過、減圧留去し、白色固体を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、5,6-ジメトキシフタリド1.36g(收率25.4%)を無色鱗片状晶として得た。

応液に-40°Cで、具体例5-①で得た5,6-ジメトキシフタリド6.0gのテトラヒドロフラン130ml懸濁液を約5分間で加え、-40°Cで1時間攪拌した後、-40°Cで塩化亜鉛(細かく碎いた後、攪拌、減圧下、加熱して乾燥する)5.1gのテトラヒドロフラン50ml溶液を加え、-40°Cで30分間攪拌した。さらにこの反応液に-40°Cでn-ブチルアルデヒド4.1mlのテトラヒドロフラン10ml溶液を加え、-40°Cで1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷冷した5%塩酸150mlにあけ、エーテル抽出2回(300ml × 2)、エーテル層を飽和食塩水で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×20、約300g; 溶出液、酢酸エチル-n-ヘキサン=1:1、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=100ml)で分離精製し、溶出分画(1900~6000ml)から、上記式IVで表される3-(1-ヒドロキシブチル)-5,6-ジメトキシフタリド5.74g(收率69.7%)を無色油状物として得た。

5,6-ジメトキシフタリド

融点: 163~164°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{IR}} \text{cm}^{-1}$:

3088, 3012, 2980, 2936, 2836, 1754, 1604,
1504, 1454, 1348, 1296, 1226, 1124, 1044, 996,
862, 832, 764, 674, 596, 548, 456

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃):

3.95(3H, s), 3.98(3H, s), 5.23(2H, s),
6.91(1H, s), 7.31(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

194(M⁺, 61), 165(100, M-CHO), 137(11),
122(7), 107(5), 95(9), 77(12)

具体例5-②

セブタムラバーを付した500ml二頭フラスコにジイソプロピルアミン4.4mlを入れ、アルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン50mlを加え溶解させた後、-10°Cで1.6M n-ブチルリチウム22mlを加え、-10°Cで30分間攪拌した。さらにこの反

3-(1-ヒドロキシブチル)-5,6-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{IR}} \text{cm}^{-1}$:

3464(OH), 2956, 2932, 2872, 2840,
1724(C=O), 1600, 1502, 1476, 1330, 1286,
1226, 1140, 1048, 1000, 864, 854, 774, 638, 538

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃):

0.95 and 0.97(3H, t, $J = 6.8\text{Hz}$ and t,
 $J = 6.8\text{Hz}$),
1.20~1.70(4H, m),
1.90~2.10(1H, br, D₂O exchang.),
3.80~4.00(1H, m), 3.96(3H, s), 4.02(3H, s),
4.48 and 4.54(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$ and d,
 $J = 3.7\text{Hz}$),
6.97 and 7.04(1H, s and s), 7.30(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

266(M⁺, 4), 194(100, M-CH₃CH₂CH₂CHO),
179(8, 194-CH₃), 166(18, 194-CO), 151(7),
135(2), 120(2), 77(6)

特開平4-77480(日)

具体例6-①

シリング酸(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸)28.88gに35%塩酸570mlおよびジメトキシメタン14.2mlを加え、1.5時間加熱攪拌した。この反応液を室温にもどして、クロロホルムで抽出(500ml×2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、4,6-ジメトキシ-5-ヒドロキシフタリド16.97gを得た。

さらにこれを無水アセトン290mlに溶解させた後、炭酸カリウム80.56gおよびメチルクロロメチルエーテル22.1mlを加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物から減圧除去してアセトンを除いた後、水を加え過剰の炭酸カリウムを溶解させて不溶物を濾取した。これをベンゼンから再結晶して、白色微針状晶の4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフタリド12.10g(収率33%)を得た。

4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}^{cm^{-1}}$:

加え、-10°Cで10分間攪拌した後、0°Cで1時間攪拌し、塩化亜鉛(細かく碎いた後、攪拌、減圧下、加熱して乾燥する)6.7gの無水テトラヒドロフラン100ml溶液を加え、30分間攪拌した。次いで-40°Cに冷却し、n-ブチルアルデヒド5.2mlの無水テトラヒドロフラン20ml溶液を加え、30分間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反応混合物を氷冷した2%塩酸200mlにあけ、ジエチルエーテル抽出2回(400ml×2)、ジエチルエーテル層を水、飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、茶色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×20、約300g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=80ml)で分離精製し、溶出分画(1360~2720ml)から、上記式IVで表される4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド4.98g(収率39%)を無色油状物として得た。

2952, 2840, 1758, 1616, 1482, 1446, 1432, 1408, 1374, 1344, 1254, 1210, 1138, 1120, 1100, 1042, 1012, 928, 856, 760

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz)

(δ ppm in CDCl₃):

3.61(3H, s), 8.62(3H, s), 3.98(3H, s), 5.20(2H, s), 5.32(2H, s), 7.16(1H, s),

マススペクトル EI-MS m/z (%):

254(3, M⁺), 224(2), 209(1), 195(1), 181(2), 178(1), 147(1), 93(1), 45(100)

具体例6-②

セプタムラバーを付した500ml三頭フラスコにジイソプロピルアミン5.5mlを入れ、アルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン70mlを加え溶解させた後、-10°Cで攪拌しながら1.6M n-ブチルリチウム27mlを2~3分で加え、-10°Cで30分間攪拌した。さらにこの反応液に-10°Cで具体例6-①で得た4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフタリド10.0gのテトラヒドロフラン120ml懸濁液を約10分間で

4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}^{cm^{-1}}$:

3476(OH), 2956, 1764(C=O), 1616, 1480, 1426, 1344, 1160, 1112, 1086, 1020, 942, 854, 766

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz)

(δ ppm in CDCl₃):

0.88 and 0.97(3H, t, J=6.8Hz),

1.25~1.65(4H, m),

1.84 and 2.77(1H, d, D₂O exchang.),

3.60(3H, s, O-C-O-CH₃), 3.91, 3.92,

3.98 and 3.99(6H, s, -OCH₃×2),

3.80~4.05(1H, m), 5.20, 5.23,

5.29 and 5.32(2H, d, J=6.0Hz, -O-CH₂-O-),

5.46 and 5.49(1H, d, J=1.7 and 4.9Hz)

7.17 and 7.18(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

326(1, M⁺), 308(1, M-H₂O),

279(4, 308-C₂H₅), 264(9, 279-CH₃).

特開平4-77480 (10)

254(25, M, -CH₃CH₂CH₂CHO), 235(2),
224(4), 222(4), 209(30, 254-CH₃OCH₂),
192(4), 167(9), 149(18), 113(3),
45(100, CH₃OCH₂⁺)

具体例7-①

3,4-ジメトキシ安息香酸30.0gに冰冷下で塩化チオニル58.8gを加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物から過剰の塩化チオニルを常圧で留去した後、減圧蒸留し、綠白色粉状晶の3,4-ジメトキシ安息香酸クロリド30.2gを得た(收率91%)。

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール22.3gをアルゴン置換した後、無水塩化メチレン50mlを加えて溶解させ、この溶液に攪拌冰冷下、3,4-ジメトキシ安息香酸クロリド25.1gの無水塩化メチレン溶液150mlを滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。この反応混合物に水50mlを加えた後、クロロホルムで抽出(350ml×2)、クロロホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液50ml、5%塩酸50mlおよび飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を

減圧留去し、無色アワ状物質を得た。このN-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジメトキシベンズアミドに塩化チオニルを加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物にエーテル200mlを加え、結晶化させて2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾリンの塩酸塩を白色結晶として漿取した。この白色結晶を水100mlに溶解させた後、20%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、エーテルで抽出(250ml×2)、炭酸カリウムおよび硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し黄色油状物質を得た。これを蒸留して、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン24.4g(收率83%)を無色粘稠性物質として得た。

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2960, 2925, 2895, 2836, 1646, 1604, 1586,
1514, 1464, 1422, 1358, 1310, 1272, 1260,
1232, 1172, 1140, 1078, 1026, 974, 764, 714

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz)

(δ ppm in CDCl₃):

1.38(6H, s), 3.91(3H, s), 3.93(3H, s),
4.08(2H, s), 6.86(1H, d, J=8.3Hz),
7.46(1H, d, J=2.0Hz),
7.53(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

235(M⁺, 35), 220(100), 205(7), 192(25),
164(24), 148(5)

この2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン29.98gをアルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン270mlを加えて溶解させた後、-45°Cに冷却し攪拌下1.6M n-ブチルリチウム95.6mlを加え、-45°Cで2時間攪拌した。この反応液に-45°Cでパラホルムアルデヒド11.48gを加え、-45°Cで1時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反応混合物に水を加え、エーテルで抽出(300ml×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物質を得

た。これに3規定塩酸水溶液1.21mlを加え、3時間加熱還流した。この反応混合物を室温で終夜放置し、析出した針状晶を漿取して、4,5-ジメトキシフタリド19.14g(收率77%)を得た。

4,5-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2992, 2964, 2944, 2836, 1752, 1616, 1498,
1462, 1432, 1368, 1322, 1276, 1226, 1086,
1024, 996, 944, 894, 832, 774, 742, 656, 562

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

3.95(3H, s), 3.96(3H, s), 5.32(2H, s),
7.08(1H, d, J=8.3Hz), 7.62(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

194(M⁺, 94), 179(5), 165(100), 151(18),
137(11), 123(11), 108(5), 92(5), 77(13),
63(7)

具体例7-②

ジイソプロピルアミン7.2mlを無水テトラヒドロフラン90mlに溶解させた後、-10°Cに冷却し、搅拌下1.6M n-ブチルリチウム35.4mlを加え、30分間搅拌した。さらにこの溶液を-70°Cに冷却し、搅拌下、具体例7-①で得た4,5-ジメトキシフタリド10.0gの無水テトラヒドロフラン溶液200mlを加えて30分間搅拌した後、-40°Cに温度を上げて塩化亜鉛8.42gの無水テトラヒドロフラン溶液100mlを加え、1時間搅拌した。次いで-40°Cでn-ブチルアルデヒド6.8mlの無水テトラヒドロフラン溶液30mlを加え、30分間搅拌した後、室温で終夜搅拌した。この反応混合物を氷5%塩酸水溶液にあけ、ジエチルエーテルで抽出(300ml×2)、飽和食塩水で洗净、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して茶色油状物を得た。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230~400メッシュ、150g; 径 6.5cm、長さ 10cm; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1, 0.2kg/cm²)に付し、150mlずつ分取して8~14番目のフラクションし、150mlずつ分取して8~14番目のフラクション

266(9, M⁺), 248(3), 219(4), 194(100),
179(37), 166(24), 151(20), 136(12),
122(14), 107(16), 77(26)

次に上記式IVで表される化合物を原料として、上記式I、IIおよびIIIで表される化合物を得る方法を示す。

上記式IVで表される化合物をメシル化した後、アミン類を作用させることにより、メシル基を脱離すること、さらに必要に応じて、そのまままたは接触還元した後、水または有機溶媒中、酸を反応させて脱メチル化することにより得ることが出来る。

メシル化の試薬としては、メタンスルホニルクロリド-ビリジン、メタンスルホニルクロリド-トリエチルアミン等が挙げられ、有機溶媒の具体例としては、無水テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。反応は、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱して行うのが好ましい。

を合併し、上記式IVで表される4,5-ジメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド13.24g(收率97%)を黄色固体として得た。

4,5-ジメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{IR}} \text{ cm}^{-1}$:

3488, 3004, 2952, 2932, 2860, 2844, 1746,
1614, 1502, 1456, 1444, 1402, 1358, 1284,
1226, 1108, 1078, 1022, 974, 958, 878, 838,
744, 644

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl₃):

0.88, 0.96(3H, t, J=6.8Hz),
1.20~1.70(4H, m), 1.92,
2.79(1H, d, J=6.8, 10.0Hz, D₂O添加で消失),
3.95, 3.96, 3.98, 3.98(6H, s), 5.50,
5.53(1H, d, J=2.2, 4.9Hz), 7.09,
7.10(1H, d, J=8.3Hz), 7.64,
7.65(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

脱メチル化に使用する有機溶媒の具体例としては、無水塩化メチレン、クロロホルム、エタノール等が挙げられ、酸の具体例としては、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三臭化アルミニウム、三塩化アルミニウム、三フッ化アルミニウム等のルイス酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸または塩酸およびトリフルオロ酢酸等が挙げられる。反応温度としては、0°Cから使用する溶媒の沸点程度が適当である。

接触還元に使用する触媒としては、5~10%パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等が挙げられ、使用する溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等の有機溶媒が挙げられる。反応圧力は、1~10気圧程度が適当であり、反応温度は、室温が適当である。

アミン類の具体例としては、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノナ-5-エン(DBN)等が挙げられ、用いる溶媒としては、ベンゼン等の有機溶媒が挙げら

特開平4-77480(12)

れ、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱して行うのが好ましい。

次に本発明の実施例を示す。

実施例1

還流冷却器を付した500mlナス型フラスコに具体例1-②で得た3-(1-ヒドロキシブチル)-6,7-ジメトキシフタリド10.0gを入れアルゴン置換し、無水ベンゼン30mlおよび無水ビリジン7.6mlを加え溶解させた後、メタンスルホニルクロリド5.8mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷水にあけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層を5%塩酸および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)-6,7-ジメトキシフタリドを黄色油状物として得た。次にこの油状物を無水ベンゼン100mlに溶解させ、DBU 8.4mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷冷した2%塩酸200mlにあけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層を水および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒

0.98(3H, t, J = 7.3Hz),
1.53(2H, t-q, J = 7.6, 7.3Hz),
2.41(2H, d-t, J = 7.8, 7.6Hz),
3.92(3H, s), 4.13(3H, s),
5.46(1H, t, J = 7.8Hz),
7.22(1H, d, J = 8.5Hz),
7.28(1H, d, J = 8.5Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M⁺, 28), 219(100, M-CH₃CH₂),
206(12, M-CH₃CH=CH₂),
191(25, 219-CO), 177(9), 163(10), 148(7),
135(12), 105(11), 91(7), 77(11)

(E)-3-ブチリデン-6,7-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2960, 2872, 1778(C=O), 1686, 1594, 1504,
1462, 1440, 1346, 1274, 1078, 1058, 1030,
936, 886, 820, 740, 672

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl₃)

を減圧留去し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ7.5×20、約450g; 溶出液、クロロホルム、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=100ml)で分離精製し、第一溶出分画(1100~2400ml)から無色アモルファス3.75g(收率40%)を得、第二溶出分画(2500~3900ml)から無色油状物2.1g(收率22%)を得た。これらは下記に示す理化学的性質を有することから、それぞれ上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-6,7-ジメトキシフタリドおよび(E)-3-ブチリデン-6,7-ジメトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-6,7-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2956, 2872, 2840, 1778(C=O), 1688, 1594,
1502, 1464, 1438, 1346, 1274, 1078, 1030,
1016, 932, 878, 818, 796, 766, 730, 672
¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl₃)

1.02(3H, t, J = 7.3Hz),
1.60(2H, t-q, J = 7.6, 7.3Hz),
2.46(2H, d-t, J = 8.2, 7.6Hz),
3.94(3H, s), 4.12(3H, s),
5.70(1H, t, J = 8.2Hz),
7.25(1H, d, J = 8.3Hz),
7.46(1H, d, J = 8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M⁺, 28), 219(100, M-CH₃CH₂),
206(13, M-CH₃CH=CH₂),
191(25, 219-CO), 177(8), 163(11), 148(7),
135(12), 105(11), 91(6), 77(10)

実施例2

還流冷却器を付した200mlナス型フラスコに具体例2-③で得た3-(1-ヒドロキシブチル)-4,6-ジメトキシフタリド720mgを入れアルゴン置換し、無水ベンゼン2mlおよび無水ビリジン0.55mlを加え溶解させた後、メタンスルホニルクロリド0.42mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷水に

あけ、エーテル抽出2回(100ml×2)、エーテル層を5%塩酸および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、3-(1-メタヌスルホニルオキシブチル)-4,6-ジメトキシフタリドを黄色油状物として得た。次にこの油状物を無水ベンゼン9mlに溶解させ、DBU 0.6mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷冷した2%塩酸200mlにあけ、エーテル抽出2回(100ml×2)、エーテル層を水および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×30、約450g; 溶出液、クロロホルム、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=200ml)で分離精製し、第一溶出分画(1000~1800ml)から白色固体460mg(収率68%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶を得た。また、第二溶出分画(2000~30000ml)から白色固体180mg(収率19%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M⁺, 26), 219(100, M-CH₃CH₂),
206(1, M-CH₃CH=CH₂),
191(30, 219-CO), 177(1), 163(9), 148(7),
135(7), 106(7), 91(5), 77(7)

(E)-3-ブチリデン-4,6-ジメトキシフタリド

融点: 97~98°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{IR}} \text{cm}^{-1}$:

2956, 2868, 2840, 1754(C=O), 1622, 1590,
1502, 1468, 1456, 1342, 1318, 1230, 1210,
1158, 1040, 996, 936, 842, 780, 734, 714,
634, 494

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃)

0.97(3H, t, J=7.3Hz),
1.52(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),
2.67(2H, d-t, J=8.5, 7.6Hz),
3.89(3H, s), 3.92(3H, s),
5.79(1H, t, J=8.5Hz),

結晶し、無色鱗片状晶を得た。これら無色針状晶および無色鱗片状晶は、それぞれ下記に示す理化学的性質を有することから、上記式 I で表される(Z)-3-ブチリデン-4,6-ジメトキシフタリドおよび(E)-3-ブチリデン-4,6-ジメトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-4,6-ジメトキシフタリド

融点: 129~131°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{IR}} \text{cm}^{-1}$:

2948, 2868, 1772(C=O), 1686, 1604, 1504,
1464, 1434, 1324, 1240, 1152, 1052, 1032,
1018, 982, 922, 846, 778, 738, 636

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃)

0.98(3H, t, J=7.3Hz),
1.54(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),
2.42(2H, d-t, J=7.9, 7.6Hz), 3.87(3H, s),
3.94(3H, s), 5.79(1H, t, J=7.9Hz),
6.69(1H, d, J=2.0Hz), 6.91(1H, d, J=2.0Hz)

6.70(1H, d, J=2.0Hz),

6.94(1H, d, J=2.0Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M⁺, 29), 219(100, M-CH₃CH₂),
206(1, M-CH₃CH=CH₂), 191(31, 219-CO),
176(4), 163(10), 148(7), 135(7),
106(8), 91(5), 77(7)

実施例3

還流冷却器を付した300mlナス型フラスコに具体例3-②で得た3-(1-ヒドロキシブチル)-5,7-ジメトキシフタリド7.8gを入れアルゴン置換し、無水ベンゼン22mlおよび無水ビリジン5.5mlを加え溶解させた後、メタンスルホニルクロリド4.2mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷水にあけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層を5%塩酸および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、3-(1-メタヌスルホニルオキシブチル)-5,7-ジメトキシフタリドを黄色油状物として得た。次にこの油状物

特開平4-77480(14)

を無水ベンゼン90mlに溶解させ、DBU 6.2mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷冷した2%塩酸200mlにあけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層を水および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これを半分ずつフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×30、約450g; 溶出液、クロロホルム、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=200ml)で分離精製し、第一溶出分画(1600~3200ml)から白色固体3.70g(収率54%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。また第二溶出分画(4000~4200ml)から白色固体2.08g(収率31%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶を得た。これら無色プリズム晶および無色針状晶は、それぞれ下記に示す理化学的性質を有することから、上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-5,7-ジメトキシフタリドおよび

191(48, 219-CO), 177(8), 163(19),
161(25), 148(12), 133(15), 105(8), 91(10),
77(13)

(E)-3-ブチリデン-5,7-ジメトキシフタリド

融点: 79~81°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2960, 2932, 2872, 1762(C=O), 1670, 1598,
1494, 1476, 1455, 1434, 1376, 1352, 1306,
1224, 1202, 1164, 1056, 996, 934, 886, 836,
818, 696, 550

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl₃)

1.03(3H, t, J=7.3Hz),
1.62(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),
2.48(2H, d-t, J=7.9, 7.6Hz),
3.93(3H, s), 3.97(3H, s),
5.79(1H, t, J=7.9Hz),
6.48(1H, d, J=1.7Hz),
6.80(1H, d, J=1.7Hz)

(E)-3-ブチリデン-5,7-ジメトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-5,7-ジメトキシフタリド

融点: 96~98°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2952, 2872, 2840, 1768(C=O), 1688, 1598,
1494, 1466, 1432, 1342, 1208, 1160, 1046,
1022, 988, 926, 832, 788, 690, 588, 512

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl₃)

0.98(3H, t, J=7.3Hz),
1.53(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),
2.42(2H, d-t, J=7.9, 7.6Hz),
3.91(3H, s), 3.95(3H, s),
5.56(1H, t, J=7.9Hz),
6.42(1H, d, J=1.7Hz), 6.62(1H, d, J=1.7Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M⁺, 16), 219(93, M-CH₃CH₂),
206(100, M-CH₃CH=CH₂),

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M⁺, 14), 219(96, M-CH₃CH₂),
206(100, M-CH₃CH=CH₂),
191(50, 219-CO), 176(5), 163(20),
161(24), 148(11), 135(11), 106(17), 91(10),
77(12)

実施例4

還流冷却器を付した300mlナス型フラスコに、具体例4-②で得た3-(1-ヒドロキシブチル)-4,7-ジメトキシフタリド8.9gを入れアルゴン置換し、無水ベンゼン27mlおよび無水ビリジン6.8mlを加え溶解させた後、メタンスルホニルクロリド5.2mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷水にあけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層を5%塩酸および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)-4,7-ジメトキシフタリドを黄色油状物として得た。次にこの油状物を無水ベンゼン100mlに溶解させ、DBU

7.5mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷冷した2%塩酸200mlにあけ、クロロホルム抽出2回(200ml×2)、クロロホルム層を水および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これを半分ずつフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×30、約450g; 溶出液、クロロホルム、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=100ml)で分離精製し、第一溶出分画(1100~2000ml)から白色固体6.46g(収率78%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色鱗片状晶を得た。また第二溶出分画(2500~3600ml)から白色固体0.45g(収率5.4%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色ブリズム晶を得た。これら無色鱗片状晶および無色ブリズム晶は、それぞれ下記に示す理化学的性質を有することから、上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-4,7-ジメトキシフタリドおよび(E)-3-ブチリデン-4,7-ジメトキシフタリドと決定された。

(E)-3-ブチリデン-4,7-ジメトキシフタリド

融点: 117~119°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2956, 2928, 2872, 2844, 1758(C=O), 1658,
1616, 1506, 1440, 1324, 1276, 1232, 1196,
1052, 1000, 946, 814, 710

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃)

0.97(3H, t, J=7.8Hz),
1.52(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),
2.71(2H, d-t, J=8.5, 7.6Hz),
3.91(3H, s), 3.95(3H, s),
5.89(1H, t, J=8.5Hz),
6.92(1H, d, J=9.0Hz),
7.11(1H, d, J=9.0Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M⁺, 26), 219(100, M-CH₃CH₂),
206(8, M-CH₃CH=CH₂),
191(15, 219-CO), 176(9), 163(10),
161(14), 148(5), 135(10), 105(10), 91(5),

(Z)-3-ブチリデン-4,7-ジメトキシフタリド

融点: 164~166°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2956, 2864, 1768(C=O), 1680, 1606, 1516,
1452, 1360, 1270, 1208, 1070, 1036, 1016, 996,
942, 812, 788, 700

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃)

0.98(3H, t, J=7.3Hz),
1.54(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),
2.44(2H, d-t, J=8.1, 7.6Hz),
3.93(3H, s), 3.95(3H, s),
5.98(1H, t, J=8.06Hz),
6.83(1H, d, J=8.8Hz), 7.07(1H, d, J=8.8Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M⁺, 29), 219(100, M-CH₃CH₂),
206(7, M-CH₃CH=CH₂), 191(14, 219-CO),
176(8), 163(9), 161(14), 148(5), 133(10),
105(10), 91(6), 77(10)

77(10)

実施例5

還流冷却器を付した300mlナス型フラスコに具体例5-②で得た3-(1-ヒドロキシブチル)-5,6-ジメトキシフタリド5.7gを入れアルゴン置換し、無水ベンゼン20mlおよび無水ピリジン4.3mlを加え溶解させた後、メタンスルホニルクロリド3.8mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷水にあけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層を5%塩酸および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)-5,6-ジメトキシフタリドを黄色油状物として得た。次にこの油状物を無水ベンゼン70mlに溶解させ、DBU 4.8mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷冷した2%塩酸200mlにあけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層を水および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これを半分ずつフ

特開平4-77480 (16)

1688, 1606, 1504, 1480, 1458, 1318, 1266,
1222, 1118, 1074, 1008, 948, 878, 824,
772, 730, 670, 528

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl₃)

0.99(3H, t, J = 7.3Hz),
1.55(2H, t-q, J = 7.6, 7.3Hz);
2.44(2H, d-t, J = 7.8, 7.6Hz), 3.95(3H, s),
4.00(3H, s), 5.49(1H, t, J = 7.8Hz),
7.00(1H, s), 7.25(1H, s)

マススペクトル EI-M

248(M⁺, 32), 219(100, M-CH₃CH₂),
206(58, M-CH₃CH=CH₂),
191(90, 219-CO), 177(1), 163(32), 148(9),
136(9), 119(8), 105(5), 93(10), 77(12)

ラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×30、約450g; 溶出液、クロロホルム、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=200ml)で分離精製し、第一溶出分画(2200~4000ml)から白色固体1.2g(收率23%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶を得た。また、第二溶出分画(4200~6000ml)から白色固体0.8g(收率15%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色微針状晶を得た。これら無色針状晶および無色微针状晶は、それぞれ下記に示す理化学的性質を有することから、上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリドおよび(E)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリド

融点: 129~130°C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3092, 2956, 2932, 2872, 2836, 1752(C=O),

1668, 1592, 1498, 1480, 1370, 1356, 1294,
1252, 1224, 1112, 1076, 1014, 944,
862, 832, 820, 778, 678, 500

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl₃)

1.04(3H, t, J = 7.3Hz),
1.64(2H, t-q, J = 7.3, 7.3Hz),
2.50(2H, d-t, J = 8.1, 7.8Hz), 3.97(3H, s),
4.01(3H, s), 5.76(1H, t, J = 8.1Hz),
7.18(1H, s), 7.30(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M⁺, 32), 219(100, M-CH₃CH₂),
206(52, M-CH₃CH=CH₂),
191(88, 219-CO), 175(5), 163(34), 148(9),
136(10), 119(8), 93(10), 77(12)

実施例6

100mlナス型フラスコに実施例3で得た(Z)-3-ブチリデン-5,7ジメトキシフタリド2.0gを入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン40mlを加え溶解さ

(E)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリド

融点: 101~103°C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

2956, 2868, 2832, 1764(C=O),

せた後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液40mlを加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷水にあけ、酢酸エチル抽出2回(200ml×2)、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色固体を得た。これをラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ4.5×15、約120g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=50ml)で分離精製し、第一溶出分画(200~450ml)から(Z)-3-ブチリデン-7-ヒドロキシ-5,メトキシフタリドを白色固体(534mg、收率30%)として得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、白色粉状晶を得た。また第2溶出分画(500~1100ml)から(Z)-3-ブチリデン-5,7-ジヒドロキシフタリドを白色固体455mg(收率26%)として得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、白色粉状晶を得た。また第3溶出分画(1150~2000ml)から(Z)-3-ブチリデン-5,ヒドロキシ-7-メトキシフタリドを白色固体431mg(收率

特開平4-77480(17)

24%)として得た。これをさらに酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶し、無色ブリズム晶を得た。これらの白色粉状晶および無色ブリズム晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式 I で表される (Z)-3-ブチリデン-7-ヒドロキシ-5-メトキシフタリド、(Z)-3-ブチリデン-5,7-ジヒドロキシフタリド、(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-7-メトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-7-ヒドロキシ-5-メトキシフタリド

融 点 : 107~109°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3444(OH), 2960, 2932, 2868, 1740(C=O),
1678, 1612, 1468, 1384, 1300, 1202, 1164,
1038, 830, 790, 696, 640,
582(CCl_4): 1758(C=O)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CD_3OD)

0.99(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),

2.37(2H, d-t, $J=7.8, 7.6\text{Hz}$),
5.61(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.81(1H, s),
6.57(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%): S m/z(%):

220(M⁺, 29), 191(100, M-CH₃CH₂),
178(77, M-CH₃CH=CH₂),
163(77, 191-CO), 135(32), 108(18), 77(11)

(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-7-メトキシフタリド

融 点 : 160~162°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3280(OH), 2960, 2872, 1742(C=O), 1686,
1608, 1494, 1442, 1348, 1316, 1196, 1154,
1058, 1020, 970, 846, 786, 696, 548
 CCl_4 : 1788(C=O)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CD_3OD)

0.99(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),

1.55(2H, t-q, $J=7.6, 7.3\text{Hz}$),

1.55(2H, t-q, $J=7.6, 7.3\text{Hz}$),
2.38(2H, d-t, $J=7.8, 7.6\text{Hz}$), 3.84(3H, s),
5.72(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.36(1H, s), 6.73(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

234(M⁺, 30), 205(100, M-CH₃CH₂),
192(96, M-CH₃CH=CH₂),
177(77, 205-CO), 149(31), 122(16), 106(8),
91(11), 77(11)

(Z)-3-ブチリデン-5,7-ジヒドロキシフタリド

融 点 : 179~180°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3124(OH), 2960, 2932, 2868, 1728(C=O),
1686, 1616, 1482, 1368, 1338, 1218, 1172,
1036, 844, 782, 692, 632, 566
(CCl_4): 1758(C=O)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CD_3OD)

0.99(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),
1.54(2H, t-q, $J=7.6, 7.3\text{Hz}$),

2.37(2H, d-t, $J=7.9, 7.6\text{Hz}$),

5.65(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 8.90(3H, s),

6.46(1H, s), 6.65(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

234(M⁺, 21), 205(100, M-CH₃CH₂),
192(89, M-CH₃CH=CH₂),
177(52, 205-CO), 149(25), 134(11), 121(14),
92(20), 77(10)

実施例7

300mL ナス型フラスコに、実施例4で得た(Z)-3-ブチリデン-4,7-ジメトキシフタリド2.6gを入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン52mLを加え、溶解させた後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液52mLを加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷水にあけ、酢酸エチル抽出2回(200mL×2)、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色固体を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ4.5×15、約120g; 溶出液、

特開平4-77480 (18)

酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=50ml)で分離精製し、第1溶出分画(350~600ml)から白色固体(965mg、收率42%)を得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶を得た。また第2溶出分画(700~1000ml)から白色固体(381mg、收率17%)を得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色针状晶を得た。これらの無色针状晶は、それぞれ下記に示す理化学的性質から、上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-4,7-ジヒドロキシフタリド、(Z)-3-ブチリデン-4-ヒドロキシ-7-メトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-4,7-ジヒドロキシフタリド

融点: 204~206°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

3292(OH), 2960, 2932, 2868, 1730, (C=O),
1680, 1630, 1504, 1376, 1306, 1286, 1198,
1026, 972, 834, 792, 660, 632, 580, 478
(CCl₄): 1760(C=O)

1322, 1302, 1284, 1272, 1238, 1194, 1064,
1002, 974, 810, 784, 762, 690, 620, 586,
(CCl₄): 1784(C=O)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CD₃OD)

1.00(3H, t, J=7.3Hz),
1.56(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),
2.41(2H, d-t, J=7.9, 7.6Hz),
3.89(3H, s),
5.99(1H, t, J=7.9Hz),
6.91(1H, d, J=8.8Hz)
7.09(1H, d, J=8.8Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

234(M⁺, 28), 205(100, M-CH₃CH₂),
192(41, M-CH₃CH=CH₂),
177(29, 205-CO), 162(16), 149(15), 134(10),
121(20), 91(12), 77(9)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CD₃OD)

1.00(3H, t, J=7.3Hz),
1.55(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),
2.40(2H, d-t, J=7.9, 7.6Hz),
5.93(1H, t, J=7.9Hz),
6.72(1H, d, J=8.6Hz),
6.98(1H, d, J=8.6Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

220(M⁺, 33), 191(100, M-CH₃CH₂),
178(29, M-CH₃CH=CH₂),
163(45, 191-CO), 135(15), 107(24), 91(7),
91(7), 77(11)

(Z)-3-ブチリデン-4-ヒドロキシ-7-メトキシフタリド

融点: 150~152°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{cm}^{-1}}$:

3380(OH), 2964, 2936, 2872, 2840,
1746(C=O), 1680, 1618, 1514, 1454, 1436,

実施例8

100ml ナス型フランコに実施例5で得た(Z)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリド620mgを入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン12.5mlを加え溶解させた後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液12.5mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応液を氷水にあけ、酢酸エチル抽出2回(150ml×2)、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧下留去し、黄色固体を得た。これをフランコカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ3.5×10、約50g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=50ml)で分離精製し、第1溶出分画(350~600ml)から白色固体(470mg、收率86%)を得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色ブリズム晶を得た。この無色ブリズム晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-5,6-ジヒドロキシフタリドであると決定された。

(Z)-3-ブチリデン-5,6-ジヒドロキシフタリド

融点: 177~179°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3260(OH), 2960, 2932, 2872, 1720(C=O),
1682, 1598, 1486, 1326, 1182, 1156, 1076,
1016, 972, 870, 780, 658

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CD₃OD)

0.99(3H, t, J = 7.3Hz),
1.54(2H, t-q, J = 7.6, 7.3Hz),
2.37(2H, d-t, J = 7.9, 7.6Hz),
5.51(1H, t, J = 7.9Hz), 7.06(1H, s),
7.11(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

220(M⁺, 30), 191(100, M-CH₃CH₂),
178(43, M-CH₃CH=CH₂), 163(74, 191-CO),
135(30), 108(19), 89(15), 77(10)

1726(C=O), 1618, 1524, 1460, 1404,
1292, 1204, 1138, 1086, 936, 870, 846, 782, 728,
662, 566, 450

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CD₃OD)

0.88(3H, t, J = 6.0Hz), 1.10~1.40(4H, m),
1.90~2.40(2H, m), 6.87(1H, d, J = 7.6Hz),
7.06(1H, d, J = 7.6Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

238(M⁺, 14), 220(32, M-H₂O),
191(37, 220-CH₃CH₂),
181(71, M-CH₃CH₂CH₂CH₂), 178(34),
163(100, 191-CO), 150(24), 136(19),
119(13), 108(17), 79(36)

実施例9

100mL ナス型フラスコに実施例5で得た(E)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリド350mgを入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン7mLを加え、溶解させた後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メ

実施例9

200mL ナス型フラスコに実施例1で得た(Z)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリド2.0g、を入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン40mLを加え溶解させた後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液40mLを加え、室温で30分間攪拌した。この反応液を氷水にあけ、10分間攪拌し、析出する不溶物を遠取し、乾燥(50~60°C / 5mmHg, 4-5時間)して、白色固体(1.20g、収率68%)を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色微針状晶を得た。この無色微針状晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式IIで表される6,7-ジヒドロキシ-3-バレリルベンゾイック アシッドと決定された。

6,7-ジヒドロキシ-3-バレリルベンゾイック アシッド

融点: 98~100°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3364, 3232(OH), 2956, 2932, 2872,

テレン溶液7mL(5.64mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応液を氷水にあけ、酢酸エチル抽出2回(100mL × 2)、酢酸エチル層を水及び饱和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧下留去し、黄色固体を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ3.5×10、約50g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:2、圧力0.2kg/cm²、1フラクション = 50mL)で分離精製し、第1溶出分画(100~500mL)から白色固体181mg(収率58%)を得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色ブリズム晶を得た。この無色ブリズム晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式Iで表される(E)-3-ブチリデン-5,6-ジヒドロキシフタリドであると決定された。

(E)-3-ブチリデン-5,6-ジヒドロキシフタリド

融点: 182~184°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3260(OH), 2960, 2932, 2872, 1720(C=O),

特開平4-77480(20)

1682, 1598, 1486, 1326, 1182, 1156, 1076,
1016, 972, 870, 780, 658

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz)

(δ ppm in CD₃OD)

1.04(3H, t, J=7.8Hz),
1.61(2H, t-q, J=7.6, 7.6Hz),
2.47(2H, d-t, J=8.2, 7.6Hz),
5.66(1H, t, J=8.2Hz), 7.16(1H, s),
7.26(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

220(M⁺, 33), 191(100, M-CH₃CH₂),
178(31, M-CH₃CH=CH₂),
163(45, 191-CO), 135(15), 108(14), 91(9),
77(14)

実施例11-①

具体例6-②で得た4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド2.33gをアルゴン置換した後、無水ベンゼン5mLを加えて溶解し、無水ピリジン1.1mLおよびメタンスルホニ

558, 526

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz)

(δ ppm in CDCl₃):

0.85, 1.03(3H, t, J=7.8Hz), 0.95~1.80,
1.90~2.10(4H, m), 2.54, 3.14(3H, s), 3.59,
3.60(3H, s), 3.92, 3.93, 4.01, 4.07(6H, s),
5.17, 5.20, 5.21, 5.24(2H, s), 5.25, 5.35
(1H, ddd, J=1.5, 3.0, 10.0Hz, J=2.2, 3.0,
10.0Hz), 5.53, 5.89(1H, d, J=1.5Hz,
J=2.2Hz), 7.16, 7.17(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

404(5, M⁺), 372(2), 309(2), 308(2),
279(2), 264(33), 253(4), 235(10), 223(4),
209(6), 45(100)

実施例11-②

次に、実施例11-①で得た4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)フタリド1.66gをアルゴン置換した後、無水ベンゼン18mLを加えて溶解し、次いでDBU 0.92mL

ルクロリド1.1mLを室温で加えて10分間搅拌し、さらに15分間加熱還流した。この反応混合物を室温にもどした後、氷水にあけてジエチルエーテルで抽出(100mL×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230~400メッシュ, 80g, 径4.5cm, 長さ10cm; 溶出液, 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3, 0.2kg/cm³)に付し、50mLずつ分取して8~11番目のフラクションを合併し、白色アモルファスの4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)フタリド1.91g(收率66%)を得た。

4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)フタリド

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3024, 2952, 2870, 2840, 1770, 1620, 1480,
1430, 1354, 1250, 1176, 1162, 1116, 1106,
1080, 1028, 966, 942, 918, 896, 852, 804, 764,

を加え室温で10分間搅拌し、1時間加熱還流した。この反応混合物を室温にもどし、氷冷した2%塩酸水溶液50mLにあけ、ジエチルエーテルで抽出(100mL×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230~400メッシュ, 200g; 径4.5cm, 長さ25cm; 溶出液, 塩化メチレン:クロロホルム=1:1; 0.2kg/cm³)に付し、30mLずつ分取して8~29番目のフラクションを合併し、無色油状物の(Z)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリデンフタリド802mgを得た(收率63%)。また、31~42番目のフラクションを合併して、無色油状物の(E)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリデンフタリド182mg(收率14%)を得た。

(Z)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリデンフタリド

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

2956, 1870, 2840, 1776, 1681, 1609, 1481,

特開平4-77480(21)

1429, 1898, 1837, 1267, 1207, 1161, 1130,
1100, 1044, 1022, 991, 960, 936, 766

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz)：

(δ ppm in CDCl₃) :

0.99(3H, t, J = 7.3Hz),
1.55(2H, t-q, J = 7.3Hz),
2.44(2H, d-t, J = 7.9, 7.3Hz), 3.62(3H, s),
3.92(3H, s), 3.98(3H, s), 5.22(2H, s),
5.84(1H, t, J = 7.9Hz), 7.15(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%) :

279(5), 265(3), 263(4), 249(3), 246(2),
235(2), 233(3), 221(1), 217(1), 207(1),
205(1), 93(1), 45(100)

実施例11-③

さらに、実施例11-②で得た(Z)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリデンフタリド1.23gにジオキサン10mlを加えて溶解させた後、リン酸2mlを加え室温で10分間攪拌し、さらに10分間加熱還流した。この反応液を室温にもどし、水1lを

264(30, M⁺), 235(100), 222(9), 207(14),
192(2), 179(3), 164(2), 149(2), 137(3),
55(4)

実施例11-④

200mlナス型フラスコに実施例11-③で得た(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフタリド1.0gを入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン28mlを加え、溶解させた後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液28ml(22.70mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。この反応液を氷水にあけ、酢酸エチル抽出2回(150ml×2)、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧下留去し、黄色固体を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ3.5×10、約50g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、圧力0.2kg/cm²、1フラクション=50ml)で分離精製し、第1溶出分画(350~600ml)から白色固体240mg(收率27%)を得た。これをさらに酢酸

加えて結晶を析出させ、濾取して白色微針状晶の(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフタリド873mg(收率83%)を得た。

(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{IR}} \text{cm}^{-1}$:

3384, 2988, 2948, 2864, 2832, 1744, 1680, 1614, 1596, 1502, 1480, 1458, 1428, 1372, 1336, 1280, 1228, 1204, 1180, 1152, 1098, 1052, 1018, 960, 924, 868, 780, 754, 706, 528

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz)

(δ ppm in CDCl₃) :

0.98(3H, t, J = 7.3Hz),
1.55(2H, tq, J = 7.3, 7.3Hz),
2.44(2H, dt, J = 7.9, 7.3Hz),
3.98(3H, s), 4.03(3H, s),
5.85(1H, t, J = 7.9Hz),
6.12(1H, s, D₂O添加で消失), 7.26(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%) :

エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶を得た。この無色針状晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-4,5,6-トリヒドロキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-4,5,6-トリヒドロキシフタリド

融点: 175~178°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{IR}} \text{cm}^{-1}$:

3544, 3412(OH), 2956, 2932, 2868, 1710(C=O) 1678, 1632, 1530, 1498, 1348, 1220, 1188, 1158, 1100, 1024, 7886, 774

¹H-核磁気共鳴スペクトル(200MHz)

(δ ppm in CD₃OD) :

0.99(3H, t, J = 7.3Hz),
1.54(2H, tq, J = 7.6, 7.3Hz),
2.38(2H, d-t, J = 7.9, 7.6Hz),
5.78(1H, t, J = 7.9Hz), 6.79(1H, s),

マススペクトル EI-MS m/z(%) :

250(M⁺, 8), 236(30), 221(18, M-CH₃CH₂), 207(100, M-CH₃CH₂CH₂), 194(28),

179(74, 207-CO), 166(12), 151(17), 133(24),
124(12), 105(12), 77(10)

実施例12

具体例7-② 4,5-ジメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド12.42gをアルゴン置換した後、無水ベンゼン30mlを加えて溶解し、無水ビリジン7.6mlおよびメタンスルホニルクロライド7.2mlを室温で加えて10分間攪拌し、さらに1時間加熱還流した。この反応混合物を室温にもどした後、冰水にあけジエチルエーテルで抽出(300ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して茶色油状物を得た。これをフラッショナルクロマトグラフィー(シリカゲル, 230~400メッシュ, 80g, 径4.5cm, 長さ10cm; 溶出液, クロロホルム:塩化メチレン=1:1, 0.2kg/cm²)に付し、100mlずつ分取して3~10番目のフラクションを合併し、無色油状物の4,5-ジメトキシ-3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)フタリド16.03g(収率99%)を得た。

さらに、この4,5-ジメトキシ-3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)フタリド16.03gをアルゴン置換した後、無水ベンゼン150mlを加えて溶解し、次いでDBU 9.75mlを加え室温で10分間攪拌し、1時間加熱還流した。この反応混合物を室温にもどし、氷冷した2%塩酸水溶液100mlにあけ、エーテルで抽出(300ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄色固体を得た。これをn-ヘキサンから再結晶し、白色針状晶(Z)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデンフタリド8.4gを得た。

(Z)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデンフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2948, 2912, 2872, 2832, 1774, 1680, 1614,
1498, 1458, 1428, 1342, 1278, 1258, 1194,
1074, 1054, 1020, 992, 934, 888, 816, 786, 732,
654, 608

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃):

4,5-ジメトキシ-3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)フタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2960, 2876, 2840, 1770, 1726, 1614, 1500,
1462, 1352, 1282, 1226, 1176, 1088, 1076,
1010, 938, 922, 898, 800, 738, 526

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃):

0.84, 1.03(3H, t, J=7.3Hz),
1.20~2.10(4H, m), 2.55, 3.13(3H, s), 3.97,
3.98, 3.99, 4.05(6H, s), 5.26,
5.41[1H, ddd, (J=1.0, 1.5, 8.0Hz),
(J=2.0, 3.0, 10.0Hz)], 5.55,
5.92(1H, d, J=1.5Hz, J=2.0Hz), 7.11,
7.12(1H, d, J=8.3Hz), 7.60,
7.64(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

344(4, M⁺), 248(7), 219(10), 206(4),
193(100), 179(3), 163(5), 150(6), 135(4),
122(9), 79(14), 55(16)

1.00(3H, t, J=7.3Hz),
1.56(2H, tq, J=7.3, 7.3Hz),
2.45(2H, dt, J=7.9, 7.3Hz),
3.95(3H, s), 3.97(3H, s),
5.98(1H, t, J=7.9Hz), 7.04(1H, d, J=8.3Hz),
7.62(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(24, M⁺), 219(100), 206(18), 191(19),
176(8), 163(8), 148(6), 135(11), 133(6),
118(6), 105(9), 91(6), 77(11)

100ml広口ナス型フラスコに(Z)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデンフタリド1.0g(4.03mmol)を入れ、メタノール10mlに溶解させ、5%パラジウム炭素100mgを加えた後、常圧接触還元装置に付し、室温で2時間攪拌した。この反応液をセライト濾過(メタノールで洗う)し、濾液を減圧留去して白色固体1.03gを得た。これをn-ヘキサンから再結晶し、3-ブチル-4,5-ジメトキシフタリド0.95g(収率94%)を無色針状晶として得た。

3-ブチル-4,5-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2952, 2868, 1766(C=O), 1614, 1498, 1462,
1440, 1344, 1278, 1236, 1222, 1162, 1092,
1052, 970, 820, 736

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃):

0.89(3H, t, J=6.8Hz), 1.15-1.50(4H, m),
1.65-1.85(1H, m), 2.10-2.35(1H, m),
3.92(3H, s), 3.97(3H, s),
5.51(1H, dd, J=7.8, 3.2Hz),
7.07(1H, d, J=8.3Hz), 7.60(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

250(M⁺, 17), 193(100, M-CH₃CH₂CH₂CH₂),
165(8)

Calcd;C:67.18, H:7.25

Found;C:67.24, H:7.43

次に、100mlナス型フラスコに3-ブチル-4,5-ジメトキシフタリド1.2g(4.79mmol)を入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン18mlを加え溶解させた

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in Acetone-d₆):

0.90(3H, t, J=7.1Hz), 1.20-1.50(4H, m),
1.60-1.85(1H, m), 2.10-2.40(1H, m),
5.51(1H, dd, J=7.3, 2.9Hz),
7.06(1H, d, J=8.3Hz), 7.21(1H, d, J=8.3Hz),
8.25(1H, s, D₂O exchang.),
9.42(1H, s, D₂O exchang.)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

222(M⁺, 18), 165(100, M-CH₃CH₂CH₂CH₂).

Calcd;C:64.85, H:6.35

Found;C:64.44, H:6.29

実施例13

100ml広口ナス型フラスコに実施例1で得た(Z)-

3-ブチリデン-6,7-ジメトキシフタリド

1.52g(6.12mmol)を入れ、メタノール15mlに溶解させ、5%パラジウム炭素150mgを加えた後、常圧接続還元装置に付し、室温で2時間攪拌した。この反応液をセライト透過(メタノールで洗浄)し、濾

後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液18ml(14.38mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷水にあけ、室温で30分攪拌した後、減圧留去(塩化メチレンおよび臭化メチルを除去)し、析出する白色不溶物を濾取(pH7になるまで水でよく洗う)、乾燥(減圧下、50~60°Cで5時間)し、白色固体865mgを得た。これをベンゼンから再結晶し、無色微針状晶(782mg、收率74%)を得た。この無色微針状晶は、下記に示す理化学的性質を有することから、上記式IIIで表される3-ブチル-4,5-ジヒドロキシフタリドであると決定された。

3-ブチル-4,5-ジヒドロキシフタリド

融点:138~140°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3484(OH), 3200(OH), 2952, 2928, 2864,
1716(C=O), 1628, 1532, 1472, 1408, 1300,
1226, 1164, 1122, 1096, 1074, 1052, 948, 936,
892, 830, 764, 732, 634, 530

液を減圧留去して白色固体1.53gを得た。これをn-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶(1.43g、收率93%)を得た。この無色針状晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式IIIで表される3-ブチル-6,7-ジメトキシフタリドと決定された。

3-ブチル-6,7-ジメトキシフタリド

融点:75~76°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

2952, 2928, 2864, 1746(C=O), 1600, 1502,
1466, 1440, 1424, 1352, 1304, 1274, 1224,
1124, 1050, 1012, 974, 964, 916, 876, 826, 796,
760, 732, 694, 638, 604

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in CDCl₃):

0.91(3H, t, J=7.0Hz), 1.20-1.50(4H, m),
1.60-1.80(1H, m), 1.80-2.10(1H, m), 3.91(3H, s),
4.11(3H, s), 5.34(1H, dd, J=7.6, 3.9Hz),
7.03(1H, d, J=8.3Hz), 7.22(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

250(M^+ , 26), 193(100, $M\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
165(37)

Calcd; C:67.18, H:7.25, N:
Found; C:67.24, H:7.43, N:

実施例14

100ml ナス型フラスコに実施例13で得た3-ブチル-6,7-ジメトキシフタリド1.2g(4.79mmol)を入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン24mlを加え溶解させた後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液24ml(19.16mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷水にあけ、室温で30分攪拌した後、減圧留去(塩化メチレン及び臭化メチルを除去)した。析出する白色不溶物を濾取(pH7になるまで水でよく洗う)し、乾燥(減圧下、50-60°C、5-6時間)し、白色固体914mgを得た。また先の濾液を酢酸エチルで1回抽出(200ml)、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、白色固体160mgを得た。先の白色固体を合わせ、ベン

222(M^+ , 52), 204(28),
165(100, $M\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 137(41)
Calcd; C:64.85, H:6.35
Found; C:64.82, H:6.48

上記式I~IIIで表される本発明の化合物は、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 阻害作用を有し、医薬品として有用である。このことについて実験例を挙げて説明する。

実験例

ウイスター系雌性ラットの卵巢を摘出し、その約3週間後に子宮角を摘出した。各子宮角をマグヌス管につるし、気泡を通じ、25°Cに保ったロック・リンガー液に浸して、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ の添加による収縮をペンレコーダーで記録した。実施例6、実施例7、実施例8および実施例10で得た化合物は、最終濃度が $5 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$ となるようにエタノールに溶解し、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ を添加する5分前に添加した。その収縮の結果よ

ゼンから再結晶し、無色微針状晶(966mg, 収率91%)を得た。この無色微針状晶は、下記に示す理化学的性質を有することから、上記式IIIで表される3-ブチル-6,7-ジヒドロキシフタリドと決定された。

3-ブチル-6,7-ジヒドロキシフタリド

融点: 131~133°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$:

3412(OH), 3172(OH), 2952, 2868,
1728(C=O), 1614, 1522, 1468, 1400, 1326,
1280, 1212, 1102, 1006, 968, 938, 894, 832,
794, 774, 728, 610

¹H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in Acetone-d₆):

0.90(3H, t, J=7.1Hz), 1.20~1.50(4H, m),
1.60~1.80(1H, m), 1.90~2.10(1H, m),
5.45(1H, dd, J=7.8, 8.9Hz),
6.90(1H, d, 7.8Hz), 7.20(1H, d, J=7.8Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

り実施例で得た化合物のプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 阻害率を次式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{A - B}{A} \times 100(\%)$$

A:実施例で得た化合物を含まない場合の収縮度

B:実施例で得た化合物を添加した場合の収縮度
その結果を第1表に示す。

被験物質	阻害率(%) Mean±SD
実施例6で得た化合物	39.1±7.4
実施例7で得た化合物	42.1±10.4
実施例8で得た化合物	50.7±7.3
実施例10で得た化合物	38.6±2.8

以上の結果より、本発明の化合物に、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 阻害作用があることが確認された。

特開平4-77480(25)

本発明の化合物は、そのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定ではなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、常法に従って製造される。錠剤は本発明の化合物をゼラチン、澱粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴム等の製剤学的賦形剤と混合し、賦形することにより製造され、カプセル剤は、本発明の化合物を不活性の製剤充填剤、もしくは希釈剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル等に充填することにより、製造される。シロップ剤、エリキシル剤は、本発明の化合物をショ糖等の甘味剤、着色剤、調味剤、芳香剤、補助剤と混合して製造される。

非経口剤は、常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、デキストロース水溶液、プロピレン glycole 等を用いる。

ことができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、アンプル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を留去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。

(以下余白)

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

特許出願人 株式会社 ツムラ
代表者 津村 昭

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)